

Leszek Czupryniak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Praktyczne możliwości zapobiegania cukrzycy u osób ze stanem przedcukrzycowym

How to practically prevent diabetes in subjects with prediabetes?

STRESZCZENIE

Stan przedcukrzycowy jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy. Obecnie zyskał on rangę odrębnego stanu chorobowego wymagającego leczenia niefarmakologicznego, a także farmakologicznego. Obecność stanu przedcukrzycowego znacznie zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się chorób układu sercowo-naczyniowego, a w jego przebiegu występują także typowe dla cukrzycy powikłania mikronaczyniowe, między innymi polineuropatia obwodowa i retinopatia. Skuteczne leczenie stanu przedcukrzycowego jest kluczowe w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne od kilku lat rekomenduje stosowanie metforminy u osób z nieprawidłową glikemią na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy. Od kilku miesięcy w wyniku zmian charakterystyki produktu leczniczego stosowanie metforminy w stanie przedcukrzycowym jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. (Diabet. Klin. 2014; 3, 6: 256–262)

Słowa kluczowe: stan przedcukrzycowy, cukrzyca, powikłania naczyniowe, metformina

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM
 ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
 e-mail: leszek.czupryniak@umed.lodz.pl
 Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, nr 6, 256–262
 Copyright © 2014 Via Medica
 Nadesłano: 02.12.2014

Przyjęto do druku: 07.01.2015

ABSTRACT

Prediabetes is one of the most powerful risk factor for diabetes development. Prediabetes nowadays is treated as a separate clinical entity, and it is widely acknowledged that it requires both lifestyle modification and pharmacotherapy. Cardiovascular disease as well as microvascular complications of diabetes (mostly polyneuropathy and retinopathy) are frequently found in prediabetes. Also, individuals with prediabetes are at higher risk of the development of cardiovascular disease. In the last few years Diabetes Poland have been recommending metformin to be used in subjects with concomitant impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Since July 2014 metformin use in prediabetes has been licensed throughout Poland. (Diabet. Klin. 2014; 3, 6: 256–262)

Key words: prediabetes, diabetes, vascular complications, metformina

Stan przedcukrzycowy a cukrzyca

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej stanowią obecnie jeden z najczęściej występujących problemów zdrowotnych. U coraz większej liczby osób stwierdza się przewlekłe podwyższone stężenie glukozy we krwi, co w najprostszym ujęciu jest konsekwencją epidemii otyłości rozwijającej się w ostatnich 30–40 latach. W Polsce obecnie na cukrzycę choruje ponad 3 mln osób, w tym co czwarta osoba po 60. roku życia. Niestety, nadal co trzeci–czwarty pacjent z cukrzycą nie

jest świadomy swojej choroby [1, 2], co jest spowodowane jej długim okresem bezobjawowym. I chociaż wystąpienie cukrzycy typu 2 zazwyczaj poprzedza stan przedcukrzycowy, szacuje się, że liczba osób na tym etapie rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest podobna lub wyższa od liczby osób z cukrzycą [1], bo i stan przedcukrzycowy przebiega często bez uchwytnych objawów klinicznych [3, 4].

Bardzo ważne zatem staje się prowadzenie badań przesiewowych pozwalających jak najwcześniej wykryć zaburzenia tolerancji węglowodanów. Postępowanie terapeutyczne w grupie osób z nieprawidłowościami w zakresie gospodarki węglowodanowej ma bowiem bardzo silny charakter prewencyjny. Najważniejszym długofalowym celem leczenia cukrzycy jest uniknięcie wystąpienia powikłań naczyniowych tej choroby — i coraz częściej w ocenie nowych leków przeciwcukrzycowych to kryterium jest kluczowe. W przypadku stanu przedcukrzycowego terapia ma na celu uniknięcie rozwoju cukrzycy, ale od kilku lat uważa się także, że właśnie okres występowania stanu przedcukrzycowego jest optymalny do realizowania prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, gdyż naczynia krwionośne nie są jeszcze zniszczone przez przewlekłe utrzymującą się hiperglikemię i w takim stanie można je zachować przez długie lata, pod warunkiem wczesnej normalizacji wartości glikemii [5]. Z tego względu rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i podejmowanie działań terapeutycznych na tym etapie nietolerancji glukozy jest obecnie jednym z najważniejszych zadań stojących przed lekarzami.

Coraz większa wiedza o szkodliwym wpływie nadmiaru glukozy w krwiobiegu spowodowała na początku XXI wieku obniżenie wartości progowej glikemii na czczo dla rozpoznawania zaburzeń tolerancji węglowodanów do 100 mg/dl. Oznacza to, że prawidłowa wartość stężenia glukozy we krwi w warunkach na czczo powinna być dwucyfrowa. Rozpoznawanie stanów nietolerancji glukozy i cukrzycy od dawna wiąże się z wieloma problemami. Rozkład wartości glikemii w populacji ludzkiej ma charakter oczywiście ciągły, a ustalenie punktu odcięcia oddzielającego stan prawidłowy od patologicznego jest trudne i zależy od zaawansowania badań medycznych, w tym w coraz większym stopniu od biologii molekularnej pozwalającej wykryć zaburzenia spowodowane przez nadmiar glukozy w środowisku wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym już na poziomie aktywności enzymów lub ekspresji genów. Obecnie obowiązująca wartość glikemii diagnostyczna dla cukrzycy została ustalona na podstawie kryteriów klinicznych, głównie ryzyka wystąpienia retinopatii. Coraz częściej jednak podkreśla się fakt, że także przy niższym stężeniu glukozy we krwi

rośnie ryzyko uszkodzenia narządów, czego przykładem może być występowanie objawów polineuropatii obwodowej, neuropatii autonomicznej, retinopatii czy nefropatii u osób ze stanem przedcukrzycowym [6–9] lub też charakteryzujące je zwiększone ryzyko rozwoju zawału serca [10, 11]. Być może w przyszłości pojęcia *prediabetes* oraz *diabetes* zostaną połączone i to co dziś jest nietolerancją glukozy będzie uznane po prostu za wczesny okres cukrzycy.

Rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego

Pojęcie „stan przedcukrzycowy” oznacza obecnie dwie sytuacje kliniczne [5]:

- nieprawidłową glikemię na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), którą rozpoznaje się wówczas, gdy stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej wynosi 100–125 mg/dl (wartość 126 mg/dl i wyższa jest charakterystyczna dla cukrzycy);
- nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) — w celu jej rozpoznania należy wykonać doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) [5]. Jeżeli w 120. minucie po wypiciu szklanki wody zawierającej rozpuszczone 75 g glukozy stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej osiągnie wartość 140–199 mg/dl, wówczas rozpoznaje się IGT (glikemia wynosząca ≥ 200 mg/dl wskazuje na obecność cukrzycy).

Należy podkreślić, że prowadząc diagnostykę w kierunku cukrzycy nie należy używać glukometru. Pomiar glikemii we krwi włosniczkowej u osoby badanej w kierunku występowania stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy może mieć jedynie charakter orientacyjny i zawsze powinien podlegać weryfikacji w laboratorium analitycznym.

Warto także zauważyć, że rozpoznanie stanu przedcukrzycowego jest pod względem technicznym prostsze niż zdiagnozowanie cukrzycy. Cukrzycę rozpoznaje się wówczas, gdy:

- przygodnej glikemii wynoszącej ≥ 200 mg/dl towarzyszą objawy kliniczne hiperglikemii (wtedy potrzebnej jest tylko jedno pobranie krwi);
lub
- w dwóch pomiarach (w dwa różne dni) glikemia na czczo wynosi ≥ 126 mg/dl;
lub
- w OGTT glikemia w 120. minucie wynosi ≥ 200 mg/dl.

Do rozpoznania stanu przedcukrzycowego wystarczy tylko jednorazowe stwierdzenie glikemii na czczo pomiędzy 100 mg/dl a 125 mg/dl (co oznacza rozpoznanie IFG), a to bardzo upraszcza diagnostykę. Ta różnica wynika jednak prawdopodobnie nie z dążenia do niekomplikowania rozpoznania, ale raczej z przywiązywania mniejszej wagi do występowania stanu przed-

cukrzycowego. Jednak biorąc pod uwagę wyniki badań wskazujących na konsekwencje zdrowotne tego stanu i korzyści z wcześniej podjętej interwencji terapeutycznej, stan przedcukrzycowy powinien być traktowany dużo poważniej. Warto także podkreślić, że występowanie IFG jest wskazaniem do przeprowadzenia OGTT.

Lekceważenie przez chorych, ale także czasami i przez lekarzy stanu przedcukrzycowego jest spowodowane z jednej strony bezobjawowością jego przebiegu, a z drugiej niezajomością zagrożeń związanych z występowaniem nietolerancji glukozy. Należy zatem intensywnie szerzyć wśród lekarzy wiedzę na temat stanu przedcukrzycowego, tak aby poprawić rozpoznawalność tego zjawiska i tym samym skuteczniej zapobiegać cukrzycy.

Konsekwencje zdrowotne stanu przedcukrzycowego

Pojęcie „nieprawidłowej” (zwanej niegdyś także „upośledzoną”) tolerancji glukozy wprowadzono ponad 30 lat temu. Światowa Organizacja Zdrowia sformułowała w 1980 roku protokół przeprowadzania OGTT i określiła, jak interpretować jego wyniki [12]. W 1999 roku ta sama organizacja, w ślad za Amerykańskim Towarzystwem Diabetologicznym, wprowadziła także pojęcie „nieprawidłowej glikemii na czczo” [13]. Zarówno IFG, jak i IGT określa się wspólnym mianem „stanu przedcukrzycowego” (*prediabetes*) lub „nietolerancją glukozy”.

Istnieje kilka powodów, dla których wprowadzono do diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej tę pośrednią kategorię, oddzielającą stan zdrowia od cukrzycy.

Po pierwsze, osoby z IFG i/lub IGT charakteryzują się wysokim ryzykiem zachorowania na cukrzycę. Ryzyko wystąpienia cukrzycy (obliczane w skali roku) u pacjenta z IFG jest niemal 5-krotnie wyższe niż u osoby z prawidłową tolerancją glukozy, a u chorego z IGT ryzyko to jest 6-krotnie większe. Jeżeli jednak IFG towarzyszy IGT, wówczas ryzyko rozwoju cukrzycy w porównaniu z osobami zdrowymi zwiększa się 12-krotnie [8]. Wykazano także, że w ciągu 6–8 lat u jednej trzeciej pacjentów ze stanem przedcukrzycowym rozwinie się cukrzyca, u jednej trzeciej dojdzie do normalizacji gospodarki węglowodanowej, a kolejna jedna trzecia tej populacji nadal będzie się charakteryzować nietolerancją glukozy [14]. Występowanie któregokolwiek ze stanów nietolerancji cukrzycy jest zatem silnym predyktorem rozwoju cukrzycy i pozwala u osób z tej grupy ryzyka podjąć działania profilaktyczne. Ich skuteczność może być wysoka, gdyż stan przedcukrzycowy — w przeciwieństwie do cukrzycy — ma często charakter odwracalny.

Po drugie, u osób z IFG i/lub IGT występują już cechy uszkodzenia naczyń krwionośnych, typowe dla przewlekłe utrzymującej się hiperglikemii. Pacjenci ze stanem przedcukrzycowym charakteryzują się na przykład nasilonym występowaniem czynników ryzyka wystąpienia zawału serca w porównaniu z osobami z prawidłową glikemią, częściej także zgłaszają objawy typowe dla polineuropatii cukrzycowej [15, 16]. W grupie chorych z IGT zaobserwowano także zmiany naczyń siatkówki i cechy nefropatii [6–9]. Autorzy opublikowanego w 2005 roku przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących pacjentów ze stanem przedcukrzycowym stwierdzili, że ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego jest o 70% wyższe u osób z IGT i o 20% wyższe u osób z IFG [17]. Opublikowana w 2012 roku w czasopiśmie „*Lancet*” analiza Tabaka i wsp. [18] opisująca konsekwencje występowania stanu przedcukrzycowego mogłaby równie dobrze opisywać cukrzycę, gdyż wymienia wszystkie jej powikłania, a także opisuje działanie leków przeciwcukrzycowych w stanie przedcukrzycowym.

Warto podkreślić, że jeszcze kilka lat temu kwestionowano znaczenie istnienia kategorii IFG i IGT [19]. Sugerowano, że kategoryzowanie zaburzeń glikemii jest bezpodstawne patofizjologicznie, gdyż wzrost ryzyka uszkodzenia naczyń krwionośnych wiąże się ze wzrostem glikemii w sposób ciągły i hiperglikemia nie ma charakteru zmiennej jakościowej, lecz jest parametrem ilościowym. Inną wadą obu rodzajów zaburzeń tolerancji węglowodanów składających się na pojęcie „stanu przedcukrzycowego” jest niska powtarzalność tej diagnozy w kolejnych badaniach. W przypadku IGT jedynie w 30–50% ponowne wykonanie OGTT potwierdza to rozpoznanie, dlatego też nie zaleca się powtarzania OGTT w krótkim odstępie czasu (np. w ciągu kilku tygodni). W przypadku IFG odsetek potwierdzonego rozpoznania przy ponownym oznaczeniu glikemii na czczo jest większy i wynosi 51–64% [14]. Mimo tych zastrzeżeń nie zrezygnowano z wyróżniania IFG i IGT, przede wszystkim ze względu na ich wykorzystanie w dużych badaniach prospektywnych analizujących możliwość zapobiegania cukrzycy [20–25] oraz na ich istotne znaczenie praktyczne w codziennej praktyce lekarskiej, a także łatwość diagnostyki IFG. Stwierdzenie IFG lub IGT u osoby z nadwagą pozwala na podjęcie kroków skutecznie zmniejszających ryzyko wystąpienia cukrzycy. Wyniki opublikowanych w ostatnich 15 latach badań wykazały, że zarówno modyfikacja stylu życia, jak i postępowanie farmakologiczne mogą opóźnić rozwój cukrzycy, jednak ta pierwsza metoda charakteryzuje się znacząco większą skutecznością w zakresie prewencji cukrzycy niż ta druga. Niestety, w przypadku ogromnej

większości osób utrzymanie na stałe odpowiedniego stylu życia, nawet w obliczu zagrożenia cukrzycą, jest niemożliwe [26].

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wykazały, że IFG i IGT nie występują z taką samą częstotliwością u obu płci we wszystkich grupach wiekowych. IFG częściej niż IGT dotyczy mężczyzn z otyłością brzusznią, z młodszych grup wiekowych [27]. Wynika to z częściowo różnej patofizjologii obu zaburzeń: IFG jest skutkiem zaawansowanej insulinooporności wątrobowej będącej efektem różnego nasilenia stłuszczenia wątroby, podczas gdy do wystąpienia IGT niezbędna jest obecność dysfunkcji komórki beta wysp Langerhansa, która polega na zaburzeniu wczesnej fazy wydzielania poposiłkowego insuliny [28, 29]. Jak już wspomniano, współwystępowanie IFG i IGT świadczy o głębokich nieprawidłowościach w regulacji gospodarki węglowodanowej i jest ostatnim etapem przed wystąpieniem jawnej klinicznie cukrzycy.

Możliwości terapii stanu przedcukrzycowego

Osobom, u których stwierdzi się występowanie IFG i/lub IGT, należy zalecić postępowanie zmierzające do prewencji wystąpienia cukrzycy. Kluczowym elementem zaleceń lekarskich na tym etapie jest modyfikacja stylu życia. W badaniu *Diabetes Prevention Program* (DPP) w ciągu 2,8 roku uzyskano redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy u osób z IGT i/lub IFG o 58% w porównaniu z populacją ogólną. Podstawowymi zaleceniami, jakie otrzymali uczestnicy badania, było dążenie do trwałej redukcji masy ciała o 7% i wykonywanie co najmniej umiarkowanego lub intensywnego wysiłku fizycznego przez minimum 150 minut tygodniowo. Druga grupa uczestnicząca w tym badaniu otrzymywała metforminę w dawce 850 mg 2 razy dziennie i mimo zachęcania zwykle nie realizowała pełnego programu leczenia niefarmakologicznego. Odnotowana wśród tych pacjentów redukcja ryzyka wystąpienia cukrzycy wyniosła znacznie mniej — 31% [22]. Gdy jednak opublikowano w 2009 roku wyniki po 10 latach obserwacji od początku badania, okazało się, że chorzy przyjmujący metforminę utrzymali zmniejszoną masę ciała, podczas gdy w grupie osób leczonych niefarmakologicznie doszło do przyrostu masy ciała. Po tak długim okresie nadal jednak ryzyko rozwoju cukrzycy było niższe o 34% wśród pacjentów stosujących metody niefarmakologiczne i o 18% w grupie leczonej metforminą. Oznaczało to opóźnienie wystąpienia cukrzycy o odpowiednio 4 i 2 lata [26]. Faza obserwacyjna badania DPP wykazała trwałość efektu zapobiegania cukrzycy w przypadku obu ocenianych metod [30]. Najnowsza analiza wyników tego badania, obejmująca okres 6 lat

po zakończeniu części aktywnej terapii (trwającej niespełna 3 lata), opublikowana w 2012 roku wykazała, że jeżeli u osoby z IFG i/lub IGT, bez względu na stosowaną metodę postępowania, udało się przywrócić chociażby przejściowo prawidłową tolerancję glukozy, wówczas ryzyko rozwoju cukrzycy w tym okresie (a więc prawie 9 lat) malało aż o 56% [31]. Stosowanie w projekcie DPP każdej z dwóch metod prewencji cukrzycy wiązało się również z poprawą w zakresie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, odnotowano bowiem redukcję ciśnienia tętniczego (skurczowego o 2–3 mm Hg, a rozkurczowego o 6–7 mm Hg), stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (o 19–23 mg/dl), triglicerydów (o 20–21 mg/dl) oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (o 6 mg/dl) [32].

Obecnie dość powszechnie uważa się, że zarówno postępowanie niefarmakologiczne, jak i stosowanie metforminy, mają udowodnioną rolę w zapobieganiu cukrzycy u osób ze stanem przedcukrzycowym. Wiadomo ponadto, że liczba osób, którą należy przez 3 lata leczyć metforminą, aby zapobiec 1 przypadkowi cukrzycy (tzw. *number needed to treat*), jest wyjątkowo korzystna i wynosi w zależności od analizowanego badania od 7 do 14 [30]. W stanie przedcukrzycowym, podobnie jak w cukrzycy, uzasadnione jest rozpoczęcie stosowania metforminy od niskich dawek, na przykład 2 × 500 mg.

Zagadnienie możliwości zahamowania postępu zaburzeń gospodarki węglowodanowej na etapie stanu przedcukrzycowego od wielu lat budzi zainteresowanie naukowców. Przeprowadzono wiele badań z różnymi lekami — oprócz metforminy — podejrzewając, że mogą być one skuteczne w prewencji cukrzycy. Badano leki powodujące zwiększenie stężenia insuliny we krwi, jak nateglinid (badanie NAVIGATOR) lub glarginę (badanie ORIGIN), inhibitory konwertazy angiotensyny, leki poprawiające insulino-wrażliwość (tiazolidinediony), inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza) i inhibitory lipazy (orlistat) (tab. 1). Leki te jednak albo nie były skuteczne (jak np. inhibitory konwertazy), albo jeśli wykazano ich skuteczność, to z powodu występowania objawów niepożądanych, wysokich kosztów terapii lub też problemów związanych z ich przyjmowaniem (jak w przypadku insuliny) nie są one obecnie rekomendowane do stosowania w prewencji cukrzycy [18].

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące stanu przedcukrzycowego

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) od wielu lat rekomenduje pacjentom ze stanem przedcukrzycowym (IFG lub IGT) zmniejszenie masy ciała

Tabela 1. Wybrane leki (oprócz metforminy) stosowane w randomizowanych badaniach prospektywnych, które oceniano pod względem skuteczności w prewencji cukrzycy (także w analizie *post hoc*)

Lek	Badanie	Skuteczność	Główne objawy niepożądane (w przypadku leków skutecznych)
Akarboza	STOP-NIDDM [24]	Tak	Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego
Atenolol	LIFE [33]	Nie	–
Estrogen + medroksyprogesteron	WHI [34]	Nie	–
Glargina	ORIGIN [35]	Tak	Hipoglikemia, przyrost masy ciała
Glitazony	ACT NOW [36]	Tak	Przyrost masy ciała, retencja płynów
Nateglinid	NAVIGATOR [37]	Nie	–
Orlistat	XENDOS [38]	Tak	Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego
Ramipryl	DREAM [39]	Nie	–
Walsartan	NAVIGATOR [40]	Tak	Kaszel (rzadko)

i zwiększenie aktywności fizycznej. Czerpiąc jednak najnowszą wiedzę z wymienionych wyżej badań oraz zdając sobie sprawę z częstej nieskuteczności postępowania niefarmakologicznego, 2 lata temu PTD u osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy współistniejących IFG i IGT, postanowiło także zalecić rozważenie prewencji farmakologicznej cukrzycy w postaci stosowania metforminy. Obecnie, w związku ze zmianami w charakterystyce produktu leczniczego metforminy wprowadzonymi w lipcu 2014 roku, jest to także wskazanie rejestracyjne [41, 42].

Nie sprecyzowano w zaleceniach dawki metforminy, ale uważa się, że metodą referencyjną jest podawanie tego w leku w dawce stosowanej w badaniu DPP, czyli 2×850 mg [23], chociaż — jak wspomniano — należy pamiętać o rozpoczynaniu leczenia od niskich dawek (1 lub 2×500 mg), gdyż ryzyko wywołania objawów ze strony przewodu pokarmowego jest wprost proporcjonalne do wysokości dawki. Maksymalna dobowo dawka metforminy wynosi 3000 mg. Stosuje się ją — o ile jest dobrze tolerowana — najczęściej u osób z otyłością znacznego stopnia. Głównym przeciwwskazaniem do przyjmowania metforminy jest niewydolność nerek. Podawanie metforminy pacjentom z zaawansowanym uszkodzeniem nerek może sprzyjać wystąpieniu kwasicy mleczanowej, powikłania bardzo rzadkiego, ale obarczonego znaczącą śmiertelnością. Należy zredukować dawkę metforminy i często monitorować czynność nerek, gdy wartość szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynosi 30–60 ml/min/1,73 m², a nie należy jej stosować, gdy eGFR zmniejszy się poniżej 30 ml/min/1,73 m² [43, 44]. Jednak w grupie osób z nietolerancją glukozy zaawansowana niewydolność nerek występuje rzadko.

Metformina znalazła swoje zastosowanie w prewencji cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym z kilku powodów. Jest to lek zmniejszający insu-

linooporność (głównie poprzez aktywację kinazy AMP [45], a ona stanowi pierwotne zaburzenie prowadzące do wzrostu glikemii, zwłaszcza w warunkach na czczo, u większości osób z nadwagą. Dzięki niewywieraniu wpływu na komórki beta metformina nie wywołuje niedocukrzeń i tym samym nie prowadzi do przyrostu masy ciała. Ze względu na swoje niewielkie działanie anorektyczne u niektórych osób pozwala zmniejszyć nieznacznie masę ciała. Lek ten stosuje się od ponad 50 lat i jego profil bezpieczeństwa jest doskonale znany. Główną wadą metforminy jest wywoływanie przez nią objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (metaliczny smak w ustach, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nudności, luźne stolce, rzadko biegunki), jednak u większości osób są one łagodne i przemijające. Metformina od czasu ogłoszenia głównych wyników badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [4], czyli od 1998 roku, jest lekiem pierwszego rzutu w farmakoterapii cukrzycy typu 2 [46], a zatem jej zastosowanie na wcześniejszym etapie zaburzeń węglowodanowych wydaje się jak najbardziej logiczne, jest też — jak opisano wyżej — zgodne z regułami medycyny opartej na dowodach naukowych (*evidence-based medicine*). Niezbędne jest jednak równoczesne dążenie do modyfikacji stylu życia (ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie aktywności fizycznej) — zasada ta obowiązuje na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2 [46].

Podsumowanie

Liczba osób w Polsce, u których występuje stan przecukrzycowy jest bardzo duża i prawdopodobnie 2–3-krotnie przewyższa liczbę chorych na cukrzycę. Wprowadzenie u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym skutecznych metod prewencji cukrzycy typu 2, zarówno niefarmakologicznych, jak farmakologicznych, jest jedną z najskuteczniejszych metod zmniejszenia epidemii cukrzycy. Stosowanie metforminy, wraz z pró-

bą modyfikacji stylu życia, może przywrócić prawidłową tolerancję glukozy u wielu osób i zahamować na lata wystąpienie cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

1. Wittek A., Sokalski B., Grzeszczak W., Strojek K. Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in southern Poland. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2009; 117: 350–353.
2. Drzewoski J., Saryusz-Wolska M., Czupryniak L. Występowanie cukrzycy typu 2 i wybranych zaburzeń metabolicznych w populacji miewskiej osób dorosłych powyżej 35 roku życia. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 3: 787–791.
3. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
4. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
5. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2014; 3 (supl. A).
6. Wu J.S., Yang Y.C., Lin T.S. i wsp. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3885–3889.
7. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. i wsp. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–469.
8. Plantinga L.C., Crews D.C., Coresh J. i wsp. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 673–682.
9. Nguyen T.T., Wang J.J., Wong T.Y. Retinal vascular changes in pre-diabetes and prehypertension: new findings and their research and clinical implications. *Diabetes Care* 2007; 30: 2708–2715.
10. Barr E.L., Zimmet P.Z., Welborn T.A. i wsp. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151–157.
11. Sarwar N., Aspelund T., Eriksson G. i wsp. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000278.
12. World Health Organization. Expert Committee on Diabetes Mellitus, World Health Organization, Genewa 1980 (Technical Report Series, no. 646).
13. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organisation, Genewa 1999.
14. Santaguida P.L., Balion C., Hunt D. i wsp. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 128. (Prepared by the McMaster Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Pub. No 05-E026-1. Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville, MD, August 2005.
15. Wen C.P., Cheng T.Y., Tsai S.P., Hsu H.L., Wang S.L. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005; 28: 2756–2761.
16. Amini M., Horri N., Zare M. i wsp. People with impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose are similarly susceptible to cardiovascular disease: a study in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 56: 267–272.
17. Pankow J.S., Kwan D.K., Duncan B.B. i wsp. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 325–331.
18. Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for developing diabetes. *Lancet* 2012; 379: 2279–2290.
19. Colagiuri S., Borch-Johnsen K., Wareham N.J. Back to the future—do IGT and IFG have value as clinical entities? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 81: 131–133.
20. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. i wsp. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
21. Li C.L., Pan C.Y., Lu J.M. i wsp. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet. Med.* 1999; 16: 477–481.
22. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
23. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
24. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M.; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
25. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., Mukesh B., Bhaskar A.D., Vijay V.; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 48: 289–297.
26. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F. i wsp. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–1686.
27. Drzewoski J., Czupryniak L. Concordance between fasting and 2-h post-glucose challenge criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and glucose intolerance in high risk individuals. *Diabet. Med.* 2001; 18: 29–31.
28. Rhee S.Y., Woo J.T., Chon S. i wsp. Characteristics of insulin resistance and insulin secretory capacity in Korean subjects with IFG and IGT. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 89: 250–255.
29. Li G., Hu Y., Yang W. i wsp., DA Qing IGT and Diabetes Study. Effects of insulin resistance and insulin secretion on the efficacy of interventions to retard development of type 2 diabetes mellitus: the DA Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58: 193–200.
30. Lily M., Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55: 363–369.
31. Perreault L., Pan Q., Mather K.J., Watson K.E., Hamman R.F., Kahn S.E.; Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012; 379: 2243–2251.
32. Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group, Orchard T.J., Temprosa M., Barrett-Connor E. i wsp. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet. Med.* 2013; 30: 46–55.
33. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S. i wsp.; for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan

- Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
34. Bonds D.E., Lasser N., Qi L. i wsp. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459–468.
 35. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R. i wsp. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 319–328.
 36. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. i wsp.; for the ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1104–1115.
 37. NAVIGATOR Study Group, Holman R.R., Haffner S.M., McMurray J.J. i wsp. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1463–1476.
 38. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N. i wsp. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
 39. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C. i wsp.; for the Dream Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1551–1562.
 40. NAVIGATOR Study Group, McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. i wsp. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1477–1490.
 41. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2013; 2 (supl. A): A5–A6.
 42. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Metformax 500.
 43. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431–1437.
 44. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2013; 2 (supl. A): A33.
 45. Hardie D.G. AMPK: a target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer. *Diabetes* 2013; 62: 2164–2172.
 46. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2013; 2 (supl. A): A16–A17.